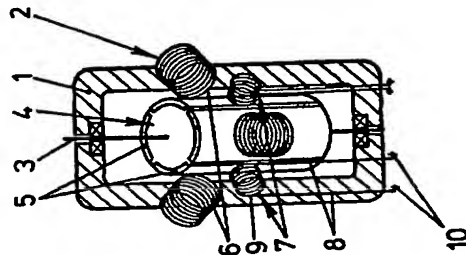


# PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/61568	
C07D 281/00	A2	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Oktober 2000 (19.10.00)	
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00002570	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, ES, FI, GB, GD, GR, GM, GU, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KZ, LC, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, ST, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ASIPO, Pausa (GR, OM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG),		
(30) Prioritätsdaten: 199 16 108.9 9. April 1999 (09.04.99) DE	(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (D9081; Brühlgrasse 30, D-65929 Frankfurt am Main (DE).	Veröffentlichung Ohne internationalen Recherchenbericht und eines zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	
(72) Erfinder: FRICK, Wendelin; Schornmühlrass 3, D-65510 Hirszen-Beaubeck (DE); GLOMBIK, Heiter; Am Lorenzweg 42, D-65719 Hofheim (DE); HEUER, Hubert; Am Sportfeld 74, D-55270 Schwabenheim (DE); SCHÄFER, Hans-Ludwig; Seelingasse 7, D-65239 Hofheim (DE).			
(54) Titel: 1,4-BENZOTHAZEPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES SUBSTITUTED BY SUGAR RADICALS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF			
(54) Bezeichnung: MIT ZUCKERRESTEN SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHAZEPIN-1,1-DIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to substituted 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives and to the acid addition salts thereof. The invention discloses 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives of formula (I), wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and Z have the cited descriptions, the physiologically compatible salts thereof and physiologically functional derivatives, as well as methods for producing the same. The compounds are suited for use, e.g. as hypolipidemic agents.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-Dioxiderivate und deren Säureadditionssalze. Es werden 1,4-Benzothiazepin-1,1-Dioxiderivate der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und Z die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung, beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidika.</p>			



## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfblättern der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichten.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	L7	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SE	Schweden
AZ	Aserbaidschan	GB	Großbritannien	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Moldawien	TG	Togo
BB	Barbados	GR	Griechenland	MK	Mazedonien	TM	Türkmenistan
BE	Belgien	GN	Gambia	ML	Malawi	TR	Türkei
BF	Burkina Faso	GU	Guam	MM	Myanmar	UA	Ukraine
BG	Bulgarien	HN	Honduras	MR	Mali	UG	Uganda
BR	Brasilien	IE	Irland	MW	Malawi	US	USA
BV	Bahamas	IS	Island	NE	Niger	VN	Vietnam
CA	Canada	JP	Japan	NZ	Neuseeland	YU	Yugoslawien
CG	Kongo	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CH	Schweiz	KP	Korea	PL	Polen		
CI	Cote d'Ivoire	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechien	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Beschreibung

Mit Zuckernestern substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidenivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren

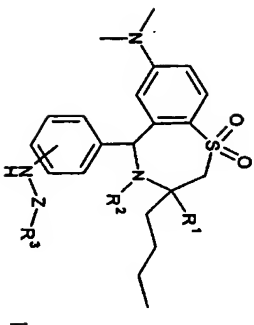
## Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidenivate, deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidenivate sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hypertidiämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. PCT Anmeldung Nr. PCT/GB 95/01884, Veröffentlichungs-Nr. WO 96/05189].

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, bereits bei einer niedrigeren Dosierung eine höhere Gallensäureausscheidung bewirken.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



woin bedeuten

R<sup>1</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R<sup>2</sup> H, OH;

2

R<sup>3</sup> Zuckernest, Dizuckernest, Trizuckernest, Tetrazuckernest, wobei der Zuckernest, Dizuckernest, Trizuckernest oder Tetrazuckernest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

Z  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$ ,  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$ ,

$-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$ ,  $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$ , eine kovalente

Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R<sup>1</sup> Ethyl, Propyl, Butyl;

R<sup>2</sup> H, OH;

R<sup>3</sup> Zuckernest, Dizuckernest, wobei der Zuckernest oder Dizuckernest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

Z  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$ ,  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$ ,

$-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$ ,  $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$ , eine kovalente

Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R<sup>1</sup> Ethyl, Butyl;

10

R<sup>2</sup> H, OH;

R<sup>3</sup> Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

15

Z  $-(C=O)-C_6-C_{11}$ -Alkyl, eine kovalente Bindung;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

20

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze

25 anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isotion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in

30

besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

5

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

10

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

20

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

25

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten.

30

Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des

vom Salz abgeleiteten Benzothiazepin-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

15 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wengentlich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragelte Formulierungen und dragelte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetalphthalat, Polyvinylacetalphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

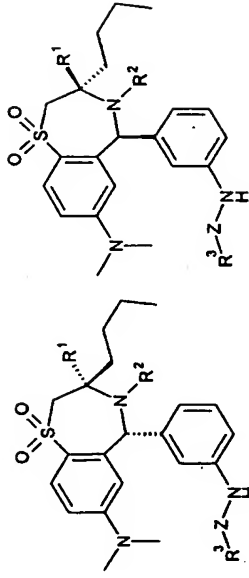
25 Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen

Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tabletieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inertem flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

15 Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inert Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

20 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Isomergemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomergemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

25 Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur.



Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Amino Zucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren. Beispielfhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure, Galaktonsäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.

Mit Disucker sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Form auftreten. Beispielfhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des

Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen. Die Verbindungen können gegebenenfalls auch in Kombination mit Statinen, wie z.B. Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Lovastatin oder Atorvastatin verabreicht werden. Folgende Befunde belegen die pharmakologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die biologische Prüfung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte durch den Perfusionstest. Diese Prüfung untersucht die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf den Gallensäuretransport im Ileum. Es wurden die Diastereomeregemische der Verbindungen geprüft.

Der Perfusionstest wurde wie folgt durchgeführt:

#### Experimenteller Aufbau

Männliche Wistar Ratten (Gewichtsbereich 250-350 g) wurden mit Urethan (1.5 g/kg i.p.) narkotisiert und der Gallengang wurde kanüliert mit einem Polyethylenschlauch. Acht cm proximal zur Ileocaecalklappe wurde ein Einschnitt ins Ileum durchgeführt und ein Silikon-Adapter für Schläuche eingenäht. Eine zweite Inzision mit Implantation eines entsprechenden Silikon-Adapters wurde im Zökum durchgeführt. Siliconschläuche wurden an die Adapter angeschlossen, um orthograd und offen (nicht rezirkulierend) das Ileum mit Perfusionspuffer mit einer Perfusionsgeschwindigkeit von 1 mL/min zu perfundieren.

Die Perfusionschläuche wurden mit Perfusionspuffer gefüllt (137 mM NaCl, 0.9 mM  $\text{CaCl}_2$ , 0.51 mM  $\text{MgCl}_2$ , 8.1 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 2.7 mM KCl, 1.47 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) (pH 7.4), 1 % (v/v) Ethanol + 1 % DMSO. Der Perfusionspuffer enthielt die Testverbindungen in Konzentrationen wie angegeben oder das Vehikel. Der Puffer wurde auf 37°C vorgewärmt. Der Perfusionspuffer enthielt 3 mM Taurocholsäure (TCA), die wiederum mit 1000 dpm/ $\mu\text{l}$   $^3\text{H}$  TCA als Marker gelabelt war.

# Studiendesgin und Auswertung der Ergebnisse

Es wurde ein experimenteller Ansatz gewählt, der die Bestimmung der Hemmung des Gallensäuretransportes am individuellen Tier erlaubte. Die Galle wurde in 10 min Intervallen über 90 min gesammelt (im Falle einer sich anschließenden Auswaschphase zur Testung der Reversibilität über einen Zeitraum bis 160 min. Die Perfusio n der Vehikel enthaltenden Pufferlösung über 40 min (Prä-Testsubstanz) wurde gefolgt von einer Perfusio n mit Perfusionspuffer, die die Testverbindung in der zu prüfenden Konzentration enthielt (bis 90 min)

Für die Berechnung der prozentualen Hemmung durch die Testverbindung wurden die dpm's (disintegrations per min/Zerfälle pro Minute von <sup>3</sup>H-TCA) in der Galle von 80-90 min (Ende der Perfusio n mit der Testsubstanz) auf die Sammelperiode 30-40 min während der Vorphase bezogen, wenn in der Kontrollphase die Ausscheidung der <sup>3</sup>H-TCA ihr Maximum und Plateau erreicht hatte. Es wurde die EC<sub>50</sub> (= Effective concentration 50) als die wirksame Konzentration zwischen den Hemmerten unterschiedlicher Konzentration errechnet, die die maximale Gallensäureausscheidung um 50% hemmte.

# Ergebnisse

Tabelle 1:

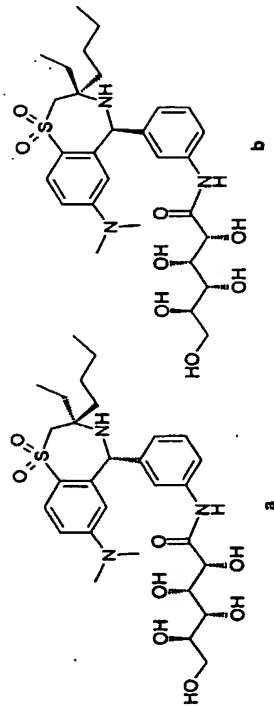
Verbindungen aus Beispiel	EC <sub>50</sub> Ileum-perfusion (µM)
1	0,09
2	0,15
3	0,22
4	0,72
5	0,4
6	0,09
7	1,4
Vergleichsbeispiel	
1	9,8

Aus den Maßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen eine um den Faktor 7 bis 100 bessere Wirkung aufweisen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

11

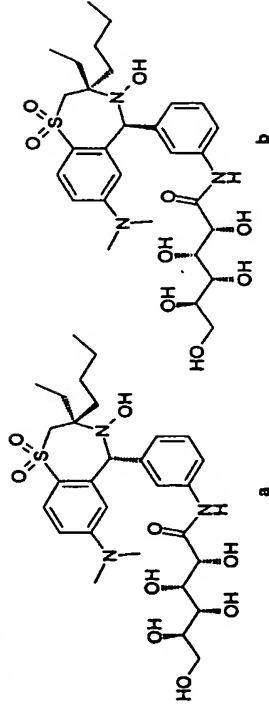
## Beispiel 1



5

 $C_{23}H_{43}N_3O_9S$  (593.74). MS ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 594.3

## Beispiel 2



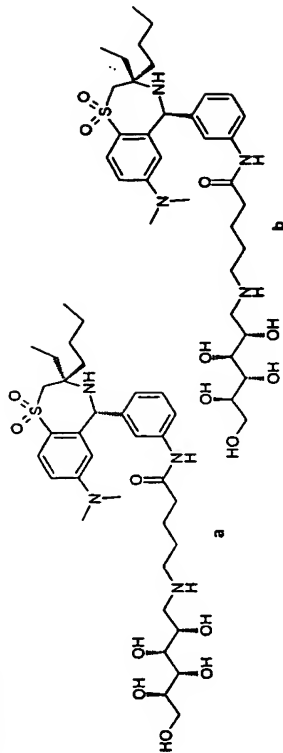
10

 $C_{23}H_{43}N_3O_9S$  (609.74). MS ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 610.4

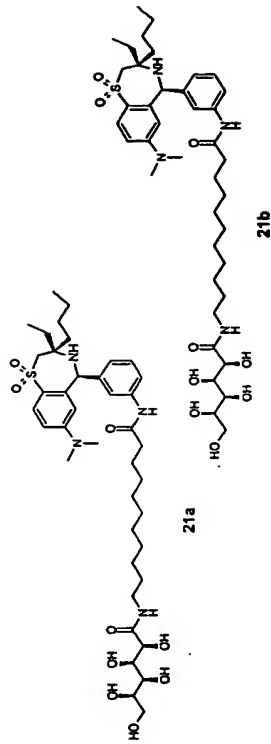
15

12

## Beispiel 3


 $C_{34}H_{59}N_4O_9S$  (678.89). MS ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 679.4

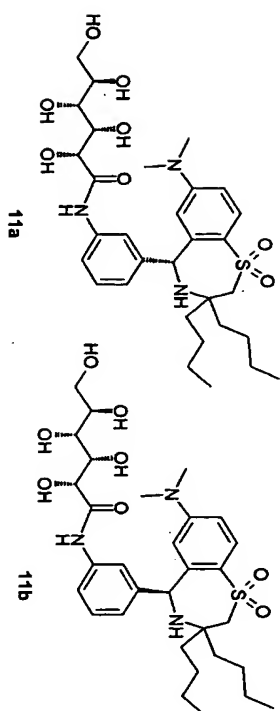
## Beispiel 4


 $C_{41}H_{64}N_4O_9S$  (777.03). MS ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 777.6

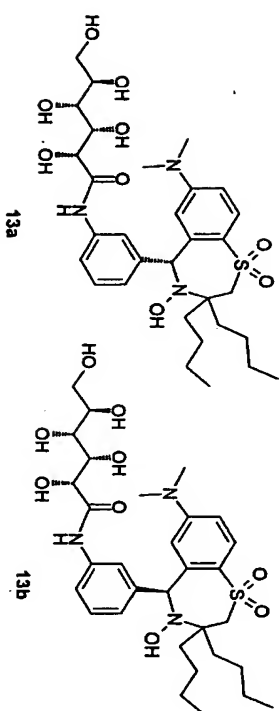
15

13

Beispiel 5

5  $C_{31}H_{47}N_3O_6S$  (621.79). MS (M + H)<sup>+</sup> = 622.4

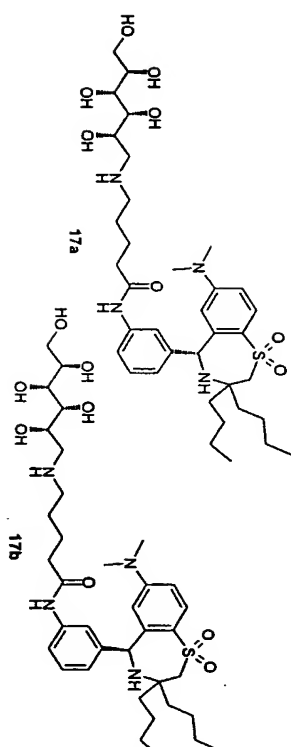
Beispiel 6

10  $C_{31}H_{47}N_3O_6S$  (637.79). MS (M + H)<sup>+</sup> = 638.5

15

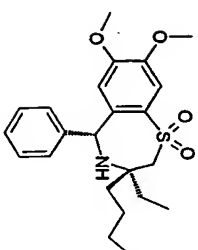
14

Beispiel 7

5  $C_{36}H_{52}N_4O_6S$  (706.94). MS (M + H)<sup>+</sup> = 707.6

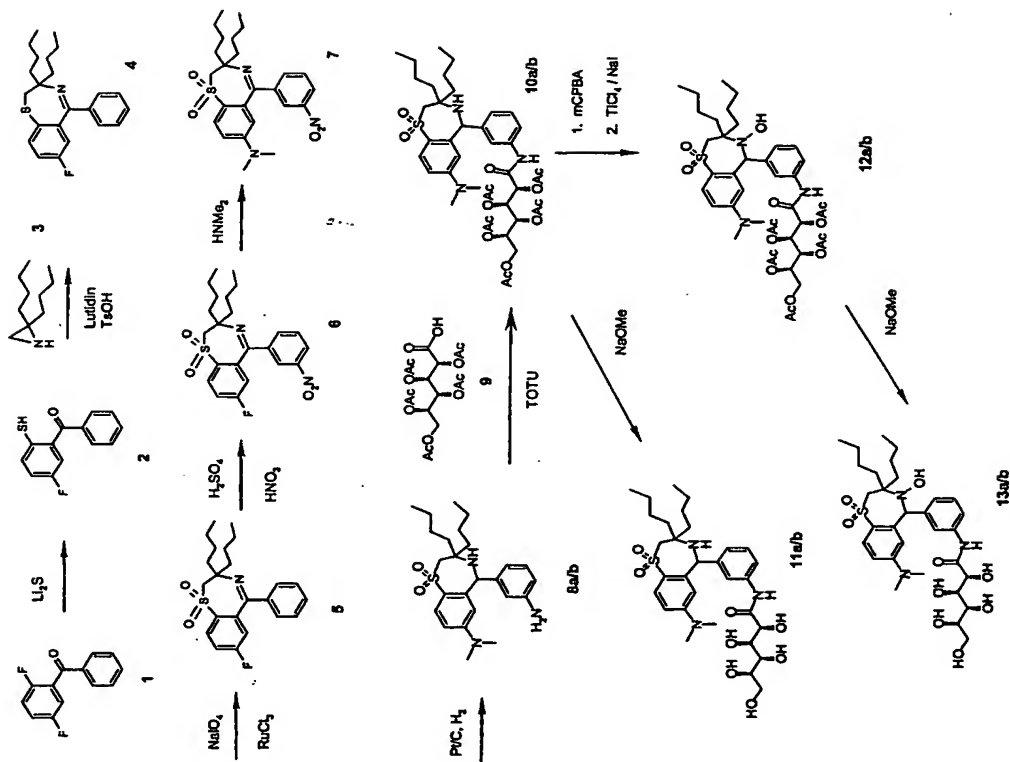
Vergleichsbeispiel aus WO 96/05188 (Beispiel Nr. 20, 264W94(Glaxo Wellcome)).

10 Vergleichsbeispiel 1

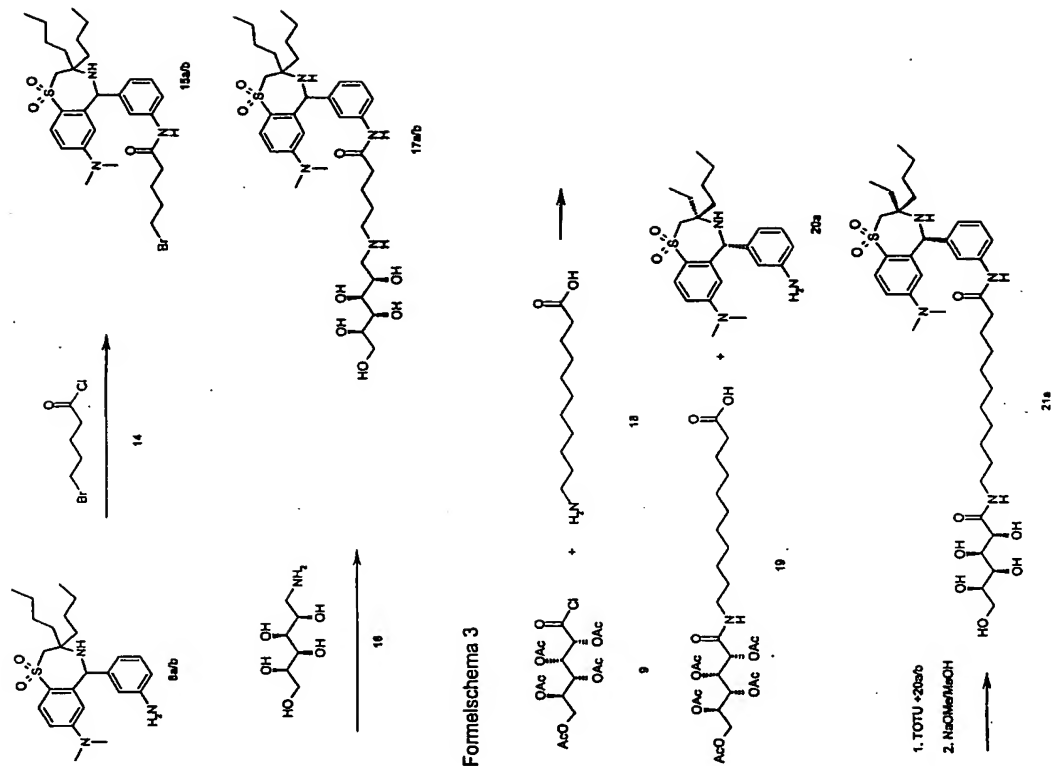


Die Beispiele wurden wie folgt hergestellt:

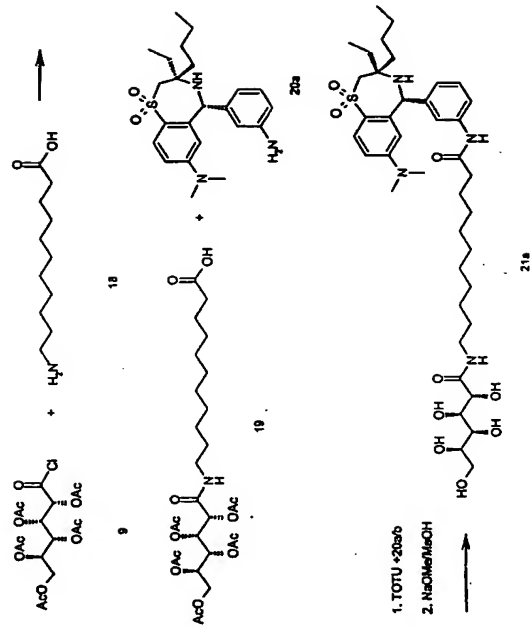
### Formelschema 1



### Formelschema 2



### Formelschema 3



17

Synthese von Verbindung 2:

- 20g (91,6 mmol) 2,5-Difluorbenzophenon 1 (Fluka) werden in 400 ml DMSO gelöst. Unter Argon werden 7,0g (150 mmol) Lithiumsulfid (Fluka) zugegeben. Nach drei Std. bei 120°C läßt man auf RT abkühlen. Es wird mit 200 ml 2 M HCl aq. und 500 ml Ethylacetat geschüttelt. Die organische Phase wird noch zweimal mit NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält 24g Rohprodukt 2 als röliches Öl. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 3:1).  $R_f = 0,3$ . Edukt 1  $R_f = 0,4$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FOS}$  (232,28). MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 233,1.

10

Synthese von Verbindung 4:

- 7g Rohprodukt 2, 2,5g (16 mmol) Dibutylaziridin 3 (R. Gauthier et al., J. Organomet. Chem. 140 (1977) 245 - 255) und 300mg p-Toluolsulfonsäure werden in 100 ml Lutidin gelöst. Die Reaktionslösung wird drei Std. am Wasserabscheider gekocht. Danach wird eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 3,6g (61%) 4 als farbloses Öl. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 9:1).  $R_f = 0,5$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FNS}$  (369,55). MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 370,3.

Synthese von Verbindung 5:

- 3,6g (9,7 mmol) 4 und 6,0g  $\text{NaIO}_4$  werden in 100 ml Acetonitril, 50 ml Methylchlorid und 30 ml Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 200mg  $\text{RuCl}_3$  läßt man 2 Std bei Raumtemperatur kräftig röhren. Die Lösung wird mit 200 ml Ethylacetat verdünnt und 2x mit NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  wird eingeeengt und mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 3,47g (89%) 5 als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 4:1).  $R_f = 0,5$ . Edukt 4  $R_f = 0,6$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FNO}_2\text{S}$  (401,55). MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 402,2.

30

Synthese von Verbindung 6:

18

- 3,47g (8,6 mmol) 5 werden in 24 ml Nitriersäure (aus 14 ml  $\text{HNO}_3$  und 10 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) gelöst. Die Reaktionstemperatur wird durch Kühlen auf 20°C gehalten. Nach 30 Minuten gießt man die Lösung auf eine Mischung aus 700g Eis und 200 ml Ethylacetat. Die wässrige Phase wird abgetrennt und vorsichtig viermal mit 150 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gewaschen. Dann wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, eingeeengt und mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 3,0g (78%) 6 als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 4:1).  $R_f = 0,4$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}$  (446,54). MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 447,2.

10

Synthese von Verbindung 7:

- 3,0g (6,7 mmol) 6 werden in 50 ml 33 % igen  $\text{HNMe}_2$  in Ethanol (Fluka) gelöst und eine Std. bei 50°C gerührt. Danach läßt man auf RT abkühlen und filtriert das entstandene Produkt. Ausbeute 2,86g (90%) 7 gelblich Kristalle Schmp. 188°C. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 2:1).  $R_f = 0,5$ . Edukt 7  $R_f = 0,6$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (471,62). MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 472,3.

Synthese von Verbindung 8a/b als Enantiomerenmischl:

- 1,05g (2,2 mmol) 7 werden in 30 ml Toluol suspendiert und 500 mg Platin auf Aktivkohle (10% ig) zugegeben. Es wird 30 Std. bei 150 bar Wasserstoffdruck und 100°C im Schüttelaufkav hydriert. Zur Aufarbeitung filtriert man über Kieselgel, wäscht mit 100 ml Methanol nach, engt ein und reinigt den Rückstand mit Flashchromatographie. Ausbeute 495 mg (48%) 8a/b als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 1:1).  $R_f = 0,3$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (443,65). MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 444,3.

Synthese von Verbindung 10a/b als Diastereomerenmischl:

- 80 mg (0,18 mmol) 8a/b und 100 mg (0,24 mmol) Penta-O-acetyl-D-glucosäure (Org. Synth. Band 5, 867) werden in 4 ml DMF (Dimethylformamid) gelöst. Nacheinander werden dazu 100 mg (0,3 mmol) TOTU (Fluka), 35 mg (0,24 mmol) Oxim (Hydroxyimino-cyanoessigsäure-ethylester, Fluka) und 0,1 ml (0,78 mmol)

NEM (4-Ethyl-morpholin) zugegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Ethylacetat/ n-Heptan 2:1) gereinigt und man erhält 130 mg (86%) 10a/b als amorpher Feststoff. DC (Ethylacetat/ n-Heptan 2:1)  $R_f = 0.3$ . Das Produkt 10a/b hat die gleiche Retention wie das Edukt 8a/b, färbt allerdings mit 2 M Schwefelsäure unterschiedlich.  $C_{21}H_{27}N_3O_{13}S$  (131.97). MS (M + H)<sup>+</sup> = 832.6.

Synthese von Verbindung 11a/b als Diastereomerenmisch:

130 mg (0.16 mmol) 10a/b werden in 5 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.2 ml einer methanolischen 1 M Natriummethanolat-Lösung läßt man eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Dann wird mit methanolischer HCl-Lösung neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 78 mg (80%) 10a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3).  $R_f = 0.4$ .  $C_{31}H_{47}N_3O_9S$  (621.80). MS (M + H)<sup>+</sup> = 622.4.

Synthese von Verbindung 12a/b als Diastereomerenmisch:

618 mg (0.74 mmol) 10a/b werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und 385 mg (2.23 mmol) 70 % ige m-Chlorperbenzoesäure (Fluka) zugegeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit  $NaHCO_3$ -Lsg. gewaschen. Nach Trocknen mit  $MgSO_4$  wird eingeeengt und man erhält 700 mg Rohprodukt. Dieses Rohprodukt wird in 28 ml einer 0.05 M  $TiCl_4$ / Acetonitril-Lsg. gelöst. Nach Zugabe von 300 mg festem NaI läßt man 15 Minuten röhren. Zur Aufarbeitung wird mit 150 ml Ethylacetat verdünnt und mit 100 ml 2 M Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet, eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 550 mg ( 87% über 2 Stufen) 12a/b als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1:2).  $R_f = 0.3$ , Edukt 10a/b  $R_f = 0.35$ .  $C_{41}H_{57}N_3O_{14}S$  (847.99). MS (M+H)<sup>+</sup> = 848.5.

Synthese von Verbindung 13a/b als Diastereomerenmisch:

550 mg (0.65 mmol) 12a/b werden in 20 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.3 ml einer methanolischen 1 M Natriummethanolat-Lösung läßt man eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Dann wird mit methanolischer HCl-Lösung neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 370 mg (89%) 13a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3).  $R_f = 0.4$ .  $C_{31}H_{47}N_3O_9S$  (637.80). MS (M + H)<sup>+</sup> = 638.4.

Synthese von Verbindung 15a/b als Diastereomerenmisch:

719 mg (1.6 mmol) 8a/b werden in 30 ml Methylenchlorid und 2 ml Triethylamin gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 0.5 ml (3.7 mmol) 14 und läßt 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird anschließend über Kieselgel filtriert und mit 100 ml Ethylacetat nachgewaschen. Nach dem Einengen wird der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 950 mg (95%) 15a/b als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1:1).  $R_f = 0.4$ .  $C_{30}H_{44}BrN_3O_3S$  (608.67). MS (M+H)<sup>+</sup> = 607.3.

Synthese von Verbindung 17a/b als Diastereomerenmisch:

897mg (1.47 mmol) 15a/b werden in 20 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 1.3 g (7.1 mmol) 16 (Glucamin, Fluka) wird zwei Stunden auf 80°C erwärmt. Danach wird mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 700 mg (67%) 17a/b als amorphen Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3).  $R_f = 0.4$ .  $C_{30}H_{48}N_4O_6S$  (706.95). MS (M + H)<sup>+</sup> = 707.4.

Synthese von Verbindung 19:

21

- 8.0 g (18.8 mmol) **9** (Penta-O-acetyl-D-glucuronsäurechlorid; Org. Synth. Band 5, 887) werden zu einer Suspension von 8.0 g (40 mmol) **18** (Fluka) in 150 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Diese Suspension wird 20 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Anschließend werden 500 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wird nochmals mit 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird dreimal mit Natriumchloridlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeeengt. Ausbeute 9.5 g (86%) **19** als farbloses Öl. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/ 3),  $R_f = 0.8$ ,  $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_{13}$  (589.64), MS ( $M + H^+$ ) = 590.4.

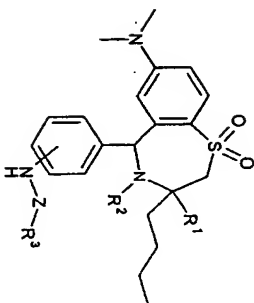
Synthese von Verbindung 21a/b als Diastereomengemisch:

- 200 mg (0.34 mmol) **19**, 70 mg (0.17 mmol) **20a/b** (**20a/b** wird analog **8a/b** dargestellt, indem man mit 2-Butyl-2-ethyl-aziridin (R. Gauthier et al., J. Organomet. Chem. 140 (1977) 245 – 255) und **1** die Reaktionssequenz von Formelschema 1 durchführt), 240 mg TOTU, 80 mg Oxim und 0.3 ml NEM werden in 4 ml DMF analog der Vorschrift für Verbindung **11a/b** umgesetzt. Nach Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1) erhält man 60 mg (46%) über zwei Stufen) **21a/b** als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1),  $R_f = 0.2$ ,  $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{25}$  (777.04), MS ( $M + H^+$ ) = 777.8.

22

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



woin bedeuten

$R^1$  Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

$R^2$  H, OH;

$R^3$  Zuckerrrest, Dizuckerrrest, Trizuckerrrest, Tetrazuckerrrest, wobei der Zuckerrrest, Dizuckerrrest, Trizuckerrrest oder Tetrazuckerrrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

Z  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$ ,  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$ ,

$-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$ ,  $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$ , eine kovalente

20 Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

25

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, das einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

$R^1$  Ethyl, Propyl, Butyl;

$R^2$  H, OH;

$R^3$  Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

15  $Z$   $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -Alkyl-,  $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -Alkyl-NH-,  
 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -Alkyl-O-,  $-(C=O)_n-C_1-C_{16}$ -Alkyl- $(C=O)_m$ , eine kovalente Bindung;

$n$  0 oder 1;

$m$  0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

- 25 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

$R^1$  Ethyl, Butyl;

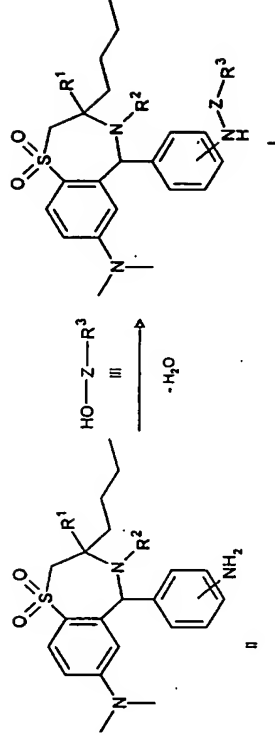
$R^2$  H, OH;

$R^3$  Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

$Z$   $-(C=O)-C_0-C_4$ -Alkyl, eine kovalente Bindung;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man nach folgendem Formelschema



ein Amin der Formel II, in der  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III, in der  $R^3$  und  $Z$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, unter Wasserabspaltung zu einer Verbindung der Formel I umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Salz oder ein physiologisch funktionelles Derivat überführt.

- 20 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Statine.

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention arteriosklerotischer Erscheinungen.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCN) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

## BERICHTIGTE FASSUNG

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum**  
Internationales Büro



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum**  
**19. Oktober 2000 (19.10.2000)**

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 00/61568 A3

**(51) Internationale Patentklassifikation:** C07D 281/10,  
A61K 31/55

**(21) Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP00/02570

**(22) Internationales Anmeldedatum:**

**(25) Einreichungssprache:** Deutsch

**(26) Veröffentlichungssprache:** Deutsch

(30) Angaben zur Fristfrist: 9. April 1999 (09.04.1999) DE 199 16 108 9

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüdingstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder: FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse 3,

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,

**Verföfentlich:**  
— *Mit internationalem Recherchebericht.*

**(88) Verföfentlichungspatium des internationalen Recherchebericht:** 19. April 2001

(48) Datum der Veröffentlichung dieser beteiligten  
Festung: 21. Juni 2001

II  
siehe PCT Gazette Nr. 25/2001 vom 21. Juni 2001, Section

(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

THE PRODUCTION THEREOF MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

(54) **Bezeichnung:** MIT ZUCKERRESTEN SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHAZEPIN-1,1-DIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, UND DEREN VERWENDUNG.

(57) **Abstract:** The invention relates to substituted 1,4-benzoxazine-1,1-dioxide derivatives and to the said addition salts thereof. The invention discloses 1,4-benzoxazine-1,1-dioxide derivatives of formula (I), wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and Z have the cited descriptions, the physiologically compatible salts thereof and the physiologically functional derivatives, as well as methods for producing the same. The compounds are suited for use, e.g., as hypotensive agents.

**WO 00/61568 A3**

physiologisch wertigste Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung, beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.

Zur Erklärung der Zeichnungs-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

**BERECHTIGTE FASSUNG**



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
19. Oktober 2000 (19.10.2000) PCT WO 00/61568 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 281/10, A61K 31/55  
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP0002570  
(22) Internationales Anmeldedatum: 23. März 2000 (23.03.2000)

(25) Erfindungssprache: Deutsch  
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch  
(30) Angaben zur Priorität: 199 16 108.9 9. April 1999 (09.04.1999) DE 199 16 108.9

(71) Anmelder: AYENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüningstraße 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).

Veröffentlichung  
— Mit internationalem Recherchebericht.

(72) Erfinder: FRICK, Wendelin; Schornmühlstraße 3, D-65510 Hünstetten-Berzheim (DE); GLOMBIK, Heiner; Am Lorenzweg 42, D-65719 Hofheim (DE); HEUER, Hubert; Am Sportfeld 74, D-55270 Schwanheim (DE); SCHÄFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, D-65239 Hochheim (DE).

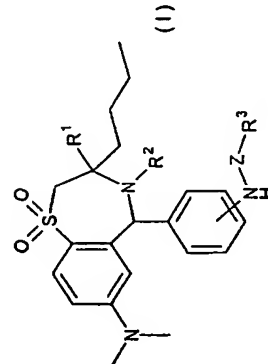
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, DM, ES, FI, FR, GB, GR, GD, GE, GH, GM, HR, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(15) Informationen zur Berechnung:  
siehe PCT Gazette Nr. 25/2001 vom 21. Juni 2001, Section II

(64) Titel: 1,4-BENZOTHAZEPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATES SUBSTITUTED BY SUGAR RADICALS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: MIT ZUCKERRESTEN SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHAZEPIN-1,1-DIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung, beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidika.

(57) Abstract: The invention relates to substituted 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives and to the acid addition salts thereof. The invention discloses 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives of formula (I), wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and Z have the cited descriptions, the physiologically compatible salts thereof and physiologically functional derivatives, as well as methods for producing the same. The compounds are suited for use, e.g. as hypolipemic agents.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate und deren Säureadditionssalze. Es werden 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate der Formel (I), wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und Z die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung, beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidika.

WO 00/61568 A3



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erläuterungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.